Les traitements actuels dans la sclérose en plaques

Plusieurs médicaments ont désormais une indication dans le traitement de la sclérose en plaques du fait d'une action sur les poussées de la maladie et les lésions observées à l'IRM. Interféron bêta et acétate de glatiramère réduisent ainsi de 30 % le risque de survenue d'une poussée et freinent à court terme l'évolution des handicaps, mais leur impact à long terme n'est pas établi.

Emmanuelle Le Page, Gilles Edan *

Le traitement de la sclérose en plaques a été marqué au cours des dix dernières années par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de plusieurs médicaments, des immunomodulateurs : les interférons bêta (Betaferon, Avonex et Rebif) et l'acétate de glatiramère (Copaxone) et un immunosuppresseur, la mitoxantrone (Elsep). En France, Le Betaferon est autorisé depuis 1995, l'Avonex depuis 1997, le Rebif depuis 1998 et la Copaxone depuis 2003 dans les formes rémittentes de sclérose en plaques. Par ailleurs, le Betaferon et le Rebif ont une indication dans les formes secondairement progressives avec poussées, et l'Avonex a une AMM au décours d'une première poussée. L'Elsep est autorisé depuis 2003, mais il est réservé aux formes agressives de sclérose en plaques. Nous limiterons cette présentation aux études examinées par les autorités de santé pour la reconnaissance de ces médicaments, précisant notamment les critères principaux d'efficacité pour chacune de ces études.

IMMUNOMODULATEURS

Mécanisme d'action des interférons et de l'acétate de glatiramère

Les interférons

Les interférons sont des protéines naturellement sécrétées par l'organisme en réponse à la présence d'un agent étranger. Ceux qui sont commercialisés dans le traitement de la sclérose en plaques sont les interférons recombinants bêta-1a (Avonex et Rebif) et bêta-1b (Betaferon) (tableau 1). Ils se distinguent par le fait que l'interféron bêta-1a est glycosylé alors que le bêta-1b ne l'est pas et que ce dernier possède un acide aminé substitué par rapport à la molécule naturelle. Malgré ces différences, leurs effets sont probablement assez similaires. Cependant, la réponse aux 3 interférons bêta est influencée par le fait que leurs dosages, fréquences et voies d'administration sont différents (tableau 1). Initialement testés dans la sclérose en plaques

* *Service de neurologie, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex ; Courriel : emmanuelle.lepage@chu-rennes.fr*

pour leur action antivirale, les interférons bêta ont également montré une action anti-inflammatoire et modulatrice du système immunitaire en inhibant la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires et en activant la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires, ainsi qu'en diminuant le passage des lymphocytes autoréactifs du sang périphérique vers le système nerveux central (en modulant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique).[1]

L'acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère est composé de 4 acides aminés qui se retrouvent dans la structure de la protéine basique de la myéline (PBM), elle-même suspectée d'être un antigène impliqué dans la survenue d'une sclérose en plaques. Neuhaus et al.[2] ont montré que l'acétate de glatiramère a la propriété de se lier rapidement avec une forte affinité aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des cellules présentatrices de l'antigène. Il en résulte une induction des lymphocytes T suppresseurs antigène-spécifiques qui peuvent avoir une réaction croisée avec la PBM ; lorsqu'ils ont passé la barrière hémato-encéphalique, ils seraient réactivés par la PBM et induiraient alors une sécrétion de cytokines anti-inflammatoires responsables des effets thérapeutiques in situ. Les lymphocytes T spécifiques de l'acétate de glatiramère répondent à la stimulation par la PBM en sécrétant des cytokines anti-inflammatoires.

Les immunomodulateurs dans les formes rémittentes

Les études (tableau 2) qui ont conduit à la commercialisation des traitements immunomodulateurs dans l'indication de la sclérose en plaques ont montré un effet à court terme sur les paramètres de l'inflammation (poussées, charge lésionnelle en imagerie par résonance magnétique [IRM]) et parfois sur l'aggravation du handicap, mais leur impact à plus long terme sur l'évolution du handicap neurologique reste incertain.

Les interférons bêta

• Les études pivot

Le niveau d'évidence de l'efficacité des interférons bêta dans les formes rémittentes de sclérose en plaques est basé sur 3 études de phase III (tableau 2), toutes conduites sur une période de deux ans (parfois suivies d'une phase d'extension).

– L'interféron bêta-1b 8 MUI en injections sous-cutanées : le Betaferon

L'IFNB *Multiple Sclerosis Study Group*[3] a publié, en 1993, un essai multicentrique (États-Unis et Canada) randomisé contrôlé *versus* placebo, en double aveugle, comparant l'efficacité du Betaferon 8 millions d'unités internationales (MUI) [124 patients] ou 1,6 MUI (125 patients) injecté en sous-cutané toutes les 48 heures, à celle d'un placebo (123 patients). Les 372 patients étaient suivis en ambulatoire et avaient eu au moins 2 poussées dans les deux années précédentes. Le critère de jugement principal était la combinaison du taux annuel de poussées (TAP) et du nombre de patients sans nouvelle poussée à deux ans. La fréquence des poussées était significativement réduite de 33,8 % dans le groupe 8 MUI et un effet dose était mis en évidence : chez les 338 patients analysés à deux ans, les TAP étaient respectivement de 0,84 et 1,17 et 1,27 dans les groupes 8 MUI, 1,6 MUI et placebo (8 MUI *vs* placebo, $p < 0{,}0001$; 1,6 MUI *vs* placebo,

Description des quatre immunomodulateurs disponibles dans la traitement de la sclérose en plaques

	AVONEX (INTERFÉRON BÊTA-1A)	REBIF INTERFÉRON BÊTA-1A)	BETAFERON (INTERFÉRON BÊTA -1B)	COPAXONE (ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE)
Recombinant	À partir de cellules de hamster	À partir de cellules de hamster	À partir de cellules d'*E. coli*	
Séquence d'AA	Interféron bêta naturel	Interféron bêta naturel	Substitution d'une sérine par une cystéine	Chaînes de 4 AA ayant des analogies avec les séquences d'AA de la PBM
Glycosylation	Glycosylé	Glycosylé	Non glycosylé	
Posologie	30 µg 6 MUI	22 µg et 44 µg 6 et 12 MUI	250 µg 8 MUI	20 mg
Administration	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence	1 fois/semaine	3 fois/semaine	Tous les 2 jours	Tous les jours
AMM	Depuis 1997	Depuis 1998	Depuis 1995	Depuis 2003

Tableau 1 *E. coli : Escherichia coli* ; AA : acide aminé ; PBM : protéine basique de la myéline ; MUI : millions d'unités internationales ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

$p < 0{,}0101$ et 8 *vs* 6 MUI, $p < 0{,}0086$). La proportion de patients sans nouvelle poussée était significativement plus élevée dans le groupe 8 MUI (31 % *vs* 16 % dans le groupe placebo ; $p < 0{,}007$). À trois ans, le TAP était maintenu à 0,84 dans le groupe 8 MUI *versus* 1,21 dans le groupe placebo ($p < 0{,}0004$) correspondant à une réduction de 30,5 %, mais la proportion de patients sans nouvelle poussée n'était plus que de 22 % (non significatif *vs* placebo). Dans un sous-groupe de 327 patients ayant bénéficié d'une IRM annuelle,[4] alors que la charge lésionnelle augmentait de 12,2 % à un an, 20 % à deux ans et 17 % à trois ans dans le groupe placebo, elle diminuait de 1,1 %, 0,1 % et 6,2 % dans le groupe 8 MUI ($p < 0{,}002$). En revanche, le handicap évalué selon le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, échelle de handicap en 10 points allant de 0 pour le sujet normal, à 10 pour le sujet décédé du fait de la sclérose en plaques) variait peu dans les 3 groupes au cours de l'étude.

– Interféron bêta-1a 30 µg intramusculaire : Avonex

Jacobs et al. ont publié, en 1996, un essai multicentrique (États-Unis) randomisé contrôlé *versus* placebo, en double aveugle, comparant l'efficacité de l'interféron bêta-1a 6 MUI ou 30 µg injecté en intramusculaire chaque semaine (158 patients) à celle d'un placebo (143 patients).[5] Les 301 patients étaient suivis en ambulatoire et avaient eu au moins 2 poussées dans les trois années précédentes. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une aggravation d'au moins 1 point du score EDSS à deux ans. L'analyse portait sur 85 patients traités comparés à 87 patients recevant le placebo. La proportion de patients aggravés à deux ans était significativement réduite de 37 % dans le groupe traité (21,9 % *vs* 34,9 % dans le groupe placebo ; $p < 0{,}02$). Par ailleurs, le TAP était réduit de 32 % dans le groupe traité (0,61 *vs* 0,90 dans le groupe placebo ; $p < 0{,}002$) et la proportion de patients sans nouvelle poussée était plus élevée dans le groupe traité (38 % *vs* 26 % dans le groupe placebo ; $p < 0{,}03$). Le nombre moyen de lésions actives en IRM au cours des deux années de l'étude était plus faible dans le groupe traité (0,80 *vs* 1,65 dans le groupe placebo ; $p < 0{,}05$).

– Interféron bêta-1a 22 ou 44 µg sous-cutané : Rebif

Le *PRISMS Study Group* a publié, en 1998, un essai multicentrique (Canada, Europe, Australie) randomisé contrôlé *versus* placebo, en double aveugle, comparant l'efficacité du Rebif 12 MUI ou 44 µg (184 patients) et 6 MUI ou 22 µg (189 patients) injecté en sous-cutané 3 fois par semaine à celle d'un placebo (187 patients).[6] Les 560 patients étaient suivis en ambulatoire et avaient eu au moins 2 poussées dans les deux années précédentes. Le critère de jugement principal était le TAP à deux ans. Les résultats étaient significatifs dans les groupes 44 mg et 22 µg qui avaient une réduction de 32 % et de 29 % de la fréquence des poussées par rapport au groupe placebo, avec un TAP de 0,86 et 0,91 *versus* 1,28 dans le groupe placebo ($p < 0{,}005$). Par ailleurs, la proportion de patients sans nouvelle poussée était significativement plus élevée dans les groupes 44 µg (32 % ; $p < 0{,}005$) et dans le groupe 22 µg (27 % ; $p < 0{,}05$) que dans le groupe placebo (16 %). La proportion de patients aggravés de 1 point EDSS ou plus était significativement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe placebo ($p < 0{,}05$). Un effet était également mis en évidence dans les 2 groupes traités sur la charge lésionnelle mesurée en IRM qui augmentait significativement moins que dans le groupe placebo. Dans l'extension de l'étude PRISMS à quatre ans,[7] 167 patients du groupe Rebif 44 µg et 167 patients du groupe Rebif 22 µg poursuivaient les injections à la même dose, alors que les patients ayant reçu initialement un placebo étaient randomisés pour recevoir du Rebif 44 µg (87 patients) ou du Rebif 22 µg (85 patients), l'évaluation en aveugle étant maintenue. Les 2 groupes traités par interféron depuis le début avaient un TAP significativement plus faible que le groupe initialement traité par placebo, puis par interféron et le délai d'aggravation du handicap était significativement retardé de dix-huit mois dans le groupe traité par Rebif 44 µg depuis le début de l'étude par rapport au groupe ayant initialement reçu un placebo, suggérant l'intérêt de traiter tôt et d'emblée à la dose de 44 µg.

• Effet dose et fréquence d'administration des interférons

La différence de dose, de voie et de fréquence d'administration des différents interférons bêta influence-t-elle leur efficacité ? Derrière cette question s'opposent 2 arguments : 1. un meilleur confort de vie pour le patient lorsque les injections sont hebdomadaires, s'accompagnant d'effets indésirables moins fréquents, pouvant favoriser une meilleure observance du traitement à long terme ; 2. un effet dose et fréquence d'administration sur l'amplitude et la durée de la réponse biologique suggéré par des études de pharmacocinétique. Les 2 études pivot intéressant le Betaferon (8 MUI *vs* 1,6 MIU)[3] et le Rebif (22 µg *vs*

CE QUI EST NOUVEAU

- Certaines études apportent des arguments en faveur de l'utilisation précoce des traitements de fond de la sclérose en plaques, avant qu'un handicap irréversible ne se soit accumulé. Cette notion importante sera réévaluée dans les années à venir lorsque nous aurons un peu plus de recul pour apprécier l'impact à long terme d'une telle attitude thérapeutique.
- Dans la perspective d'un traitement à la phase initiale de la maladie, l'apport de l'IRM est fondamental car elle permet d'en faire un diagnostic précoce.
- Les paramètres en faveur d'un processus inflammatoire sont importants à rechercher, car ils justifient le recours à un traitement de fond de la sclérose en plaques : survenue de poussées, réponse aux corticoïdes, majoration de la charge lésionnelle et/ou présence de lésions actives en IRM.

Impact des interférons bêta-1a et 1b, de l'acétate de glatiramère et de la mitoxantrone sur la fréquence des poussées. Résultats des études pivots

ÉTUDES	GROUPE TRAITÉ	GROUPE CONTRÔLE	ACTIVITÉ DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES AVANT TRAITEMENT (POPULATION TOTALE)		% DE RÉDUCTION DU TAP PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE		% DE PATIENTS INDEMNES DE NOUVELLE POUSSÉE
			TAP	EDSS* à M0	À 1 an	À 2 ans	À 2 ans
The Interferon Beta MS Study Group [3]	Betaferon 8 MUI/48 h (n = 124)	Placebo (n = 123)	1,71	2,9	– 33	– 33,8	33
Jacobs et al.[5]	Avonex 30 µg/sem (n = 158)	Placebo (n = 143)	1,2	2,35	– 18	– 32	38
The PRISMS *Study Group* [6]	Rebif 44 µg* 3/sem (n = 184)	Placebo (n = 187)	1,5	2,5	– 37	– 32	32
Johnson et al.[11]	Copaxone 20 mg/j (n = 125)	Placebo (n = 126)	1,45	2,6		– 29	33,6
MIMS [20]	Mitoxantrone 12 mg/m² tous les 3 mois pendant 2 ans (n = 63)	Placebo tous les 3 mois (n = 65)	1,33	4,6	– 63	– 68	57
FB MS Trial[21]	Mitoxantrone 20 mg +MP 1 g par mois pendant 6 mois (n = 21)	MP 1 g par mois pendant 6 mois (n = 21)	2,75 (12 mois)	4,5	– 76 % (à 6 mois)		

Tableau 2 * : moyen ; EDSS : *Expanded Disability Status Scale* ; TAP : taux annuel de poussées ; M0 : au début du traitement ; n = effectif ; MP : méthylprednisolone.

44 µg)[6] ont montré l'existence d'un effet dose ; par contre, une étude randomisée en double aveugle comparant l'Avonex aux doses de 30 µg et de 60 µg en intramusculaire une fois par semaine[8] était négative. Seules 2 études ont comparé entre eux 2 types d'interférons : 1. dans l'étude EVIDENCE,[9] essai randomisé, en aveugle, 339 patients traités par Rebif 44 µg étaient comparés à 338 patients traités par Avonex : la proportion de patients indemnes de nouvelle poussée à six mois de suivi (critère majeur) était de 74,9 % dans le groupe Rebif *versus* 63,3 % dans le groupe Avonex avec 1,9 fois plus de risque de faire au moins une poussée dans le groupe Avonex. À 11 mois, le risque relatif était de 1,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,1-2,1 ; $p < 0,009$). Ces résultats demanderaient à être confirmés à plus long terme ; 2. dans INCOMIN,[10] essai randomisé, en ouvert, 96 patients traités par Betaferon étaient comparés à 92 patients traités par Avonex : la proportion de patients indemnes de nouvelle poussée à deux ans était de 51 % dans le groupe Betaferon *versus* 36 % dans le groupe Avonex ($p < 0,03$), mais ce critère était évalué par des cliniciens informés du traitement reçu par les patients. En revanche, les IRM étaient interprétées en aveugle, et la proportion de patients n'ayant pas de nouvelle lésion en T2 était significativement plus élevée dans le groupe Betaferon. Ces résultats suggèrent l'existence d'un effet dose, mais seules des études comparatives à plus long terme permettraient de vérifier la supériorité d'un produit par rapport à un autre.

L'acétate de glatiramère

Johnson et al. ont publié, en 1995, une étude multicentrique (États-Unis) randomisée en double aveugle comparant 125 patients traités par Copaxone 20 mg/j en sous-cutané et 126 patients recevant un placebo.[11] Les 251 patients étaient suivis en ambulatoire et avaient eu au moins 2 poussées dans les deux années précédentes. Le critère de jugement principal était le TAP à deux ans. Il était réduit de 29 % dans le groupe Copaxone (TAP : 0,59 *vs* 0,84 ; $p < 0,007$)). La proportion de patients sans nouvelle poussée était de 33,6 % dans le groupe Copaxone (*vs* 27 % ; non significatif). La proportion de patients non aggravés n'était pas différente entre les 2 groupes (Copaxone 78,4 % *vs* placebo 75,4 % ; non significatif). Comi et al.[12] ont par ailleurs montré l'impact radiologique du médicament chez 120 patients traités comparés à 119 patients recevant un placebo : au terme de neuf mois d'évaluation, le nombre total de lésions prenant le contraste était réduit de 29 % dans le groupe traité ($p < 0,0032$).

Les immunomodulateurs au décours d'une première poussée

Seul l'Avonex est autorisé (depuis 2002) chez les patients qui n'ont eu qu'une seule poussée de sclérose en plaques, définie selon les critères de McDonald[13] (s'appuyant sur des critères IRM). L'AMM a été obtenue sur la base de l'étude CHAMPS,[14] randomisée, contrôlée, *versus*

Traitements symptomatiques dans la sclérose en plaques

La prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques doit s'envisager sous trois aspects, dont l'importance respective est variable en fonction de la forme clinique de la maladie et des séquelles fonctionnelles. Si la question du traitement des poussées et du traitement de fond est régulièrement abordée, celle du traitement symptomatique est souvent négligée. Pourtant il est primordial pour améliorer les symptômes et les signes séquellaires, avec un impact important sur la qualité de vie. La symptomatologie doit donc systématiquement être passée en revue lors de chaque consultation et l'utilité d'un traitement évaluée.

LES DÉFICITS MOTEURS

La prise en charge des troubles moteurs est multidisciplinaire. Elle doit être adaptée aux déficiences, aux capacités résiduelles et aux besoins du patient. Il convient de toujours respecter sa fatigabilité. Les programmes de kinésithérapie, d'ergothérapie ont prouvé leur efficacité. On peut également être amené à proposer des appareillages orthopédiques (attelles, canne…). La cryothérapie (bains en eau froide, vêtements réfrigérants, [*v.* encadré]) peut, elle aussi, apporter une amélioration des symptômes.

LA SPASTICITÉ

La prise en charge de la spasticité repose d'abord sur la recherche et l'élimination d'épines irritatives (infection urinaire, fécalome, escarre, plaie, ongle incarné…). Les médicaments utilisés sont le baclofène (Liorésal), le dantrolène (Dantrium), les benzodiazépines (clonazépam [Rivotril], diazépam [Valium], tétrazépam [Myolastan]). Les antiépileptiques peuvent parfois être utiles pour diminuer les spasmes moteurs douloureux. Si ces mesures simples ne sont pas suffisantes, on peut envisager également des injections de toxine botulique pour des spasticités localisées, l'administration de baclofène intrathécal par pompe, voire des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie…).

LES TROUBLES GÉNITO-SPHINCTÉRIENS

Le traitement des troubles vésico-sphinctériens a pour objectif d'assurer la continence et de maintenir une évacuation vésicale suffisante, conditions nécessaires pour obtenir une meilleure qualité de vie et préserver le devenir fonctionnel des voies urinaires. L'hyperactivité vésicale, qui donne lieu aux impériosités mictionnelles, aux fuites et à la pollakiurie, et qui est en rapport avec une hyperactivité du détrusor vésical, peut être améliorée par l'élimination d'épines irritatives, s'il en existe, et par les médicaments anticholinergiques (oxybutynine [Ditropan, Driptane], trospium [Ceris]). La prescription de cette classe médicamenteuse impose une surveillance de la bonne vidange vésicale par une mesure régulière du résidu post-mictionnel. Les autres possibilités thérapeutiques sont les injections de toxine botulique dans le détrusor et, parfois, la desmopressine. La dysurie et la rétention urinaire, reflets de l'hypertonie du

La chaleur et la sclérose en plaques

D'après www.lfsep.asso.fr

« Quand il fait chaud, je ne peux plus rien faire ». C'est une réflexion que les patients ayant une sclérose en plaques adressent fréquemment à leur médecin.

Cela soulève de multiples problèmes : une aggravation apparaissant à la chaleur est-elle une poussée de sclérose en plaques ? la chaleur est-elle dangereuse ? faut-il éviter l'exposition solaire ?

MÉCANISMES

Lorsqu'une fibre nerveuse a perdu sa gaine de myéline, elle reste capable de conduire les messages nerveux. Cependant, les échanges ioniques qui ne se produisaient avant qu'au niveau des interstices entre segments myéliniques (les nœuds de Ranvier) se déroulent maintenant sur toute la longueur de la fibre démyélinisée.

Lorsque la température s'élève, les échanges ioniques s'accélèrent, et la propagation de l'influx nerveux se bloque pour une variation de température de 0,5 °C, alors qu'elle ne fait que s'accélérer jusqu'à 42 °C sur une fibre intacte. Cela explique également des déficits apparemment sévères qui apparaissent après une exposition solaire prolongée : ils ne sont liés qu'à l'élévation de la température centrale. Certains utilisent le « test du bain chaud » pour mettre en évidence des lésions inapparentes chez les patients ayant une sclérose en plaques.

Ces troubles sont cependant réversibles avec le refroidissement du corps et ne représentent pas une véritable poussée.

Il faut différencier en effet les déficits apparaissant chez les patients fébriles et les poussées qui peuvent se voir à la suite d'une grippe ou d'une autre maladie infectieuse, alors qu'il n'y a plus de fièvre.

EN PRATIQUE

Certains patients sont, plus que d'autres, sensibles à cette aggravation thermique. Ils doivent éviter :

- les efforts intenses ou prolongés qui favorisent l'élévation thermique ;
- les repas riches en calories au déjeuner (surtout avec des viandes susceptibles d'apporter un excès d'acidité) ;
- les expositions solaires prolongées.

En période chaude, il faut, quand cela est possible, répéter les bains ou les douches froides, et certains patients utilisent des bains froids lorsqu'ils recherchent une amélioration de leur état pendant quelques heures.

➥ **L'exposition à la chaleur n'est pas dangereuse en soi et n'induit pas d'aggravation de la maladie sur le plan des lésions du système nerveux. Il y a, au contraire, des raisons de penser que l'exposition aux rayons solaires (et notamment aux ultraviolets) est susceptible d'être bénéfique.**

sphincter lisse de l'urètre, peuvent être améliorées par les médicaments alpha-bloquants (alfuzosine [Xatral], tamsulosine [Omix, Josir]...) et les percussions suprapubiennes. Elles nécessitent parfois des sondages évacuateurs intermittents. Plus rarement, il est fait appel à des injections de toxine botulique dans le sphincter ou à un geste chirurgical de sphinctérotomie. Les infections urinaires doivent être prévenues par une diurèse suffisante, au moins 2 litres par jour, et par un drainage vésical satisfaisant. Les bactériuries asymptomatiques ne sont pas à traiter.

La constipation est fréquente. Ralentissement de la motricité colique, diminution des apports hydriques, ou médicaments peuvent être en cause. Le traitement repose avant tout sur des mesures diététiques et des laxatifs. Il peut plus rarement exister une incontinence fécale, qui peut être améliorée par une évacuation rectale quotidienne (lavements ou suppositoires à dégagement gazeux de type Éductyl).

Les troubles génitaux doivent être pris en charge, chez la femme comme chez l'homme. Chez la femme, on s'attache surtout à améliorer les douleurs, les troubles de la sensibilité, la lubrification vaginale. Chez l'homme, les possibilités thérapeutiques devant les troubles d'érection sont médicamenteuses, par voie orale (sildénafil [Viagra], vardénafil [Levitra]...) ou intracaverneuse, mais aussi mécaniques avec des dispositifs spécifiques.

LA FATIGUE

C'est un symptôme souvent négligé et non reconnu par l'entourage familial ou professionnel et qui constitue pourtant un facteur limitant majeur de l'activité. Sa prise en charge doit être globale tant les causes en sont multiples. Elle passe par l'amélioration des troubles du sommeil, qui est parfois perturbé par les autres symptômes de la maladie (troubles sphinctériens, spasticité, douleurs, dépression), par l'arrêt ou la diminution de certains traitements asthéniants, et par un exercice physique et une activité professionnelle adaptés (*v.* encadré). En cas de poussée, la fatigue peut être améliorée par les corticoïdes. Certains médicaments sont spécifiquement utilisés dans un but anti-asthéniant, mais avec une efficacité inconstante. Ce sont l'amantadine (Mantadix), certains inhibiteurs des canaux potassiques (4-aminopyridine et 3,4-diaminopyridine, non commercialisés, mais fabriqués par certaines pharmacies hospitalières), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et peut-être le modafinil (Modiodal).

LES DOULEURS ET LES MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES

Le traitement des douleurs au cours de la sclérose en plaques répond aux mêmes principes que toute autre douleur aiguë ou chronique. Certains symptômes peuvent cependant justifier des thérapeutiques plus spécifiques. C'est le cas pour toutes les manifestations paroxystiques, désagréables ou douloureuses (signe de Lhermitte, névralgie faciale, crises motrices paroxystiques), qui répondent de manière préférentielle aux antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, clonazépam...). La névralgie faciale peut parfois nécessiter, en cas de résistance aux médicaments, un recours à une thermocoagulation du ganglion de Gasser. Les dysesthésies et paresthésies peuvent être améliorées par la gabapentine, le clonazépam et les antidépresseurs tricycliques.

LES TREMBLEMENTS

Le plus souvent d'origine cérébelleuse, ils peuvent être particulièrement invalidants. Ils restent malheureusement peu sensibles aux traitements médicamenteux. Parmi les thérapeutiques utilisées ou proposées : isoniazide, clonazépam, carbamazépine, ondansétron (Zophren), tétra-hydrocannabinol, propranolol, primidone (Mysoline)... Le traitement chirurgical, par stimulation cérébrale profonde thalamique, donne des résultats moins encourageants et spectaculaires que dans la maladie de Parkinson et reste à évaluer.

LES TROUBLES COGNITIFS

La prise en charge des troubles cognitifs est peu spécifique. Elle consiste à essayer de ralentir le cours évolutif de la maladie par un traitement de fond et à traiter les autres symptômes qui peuvent interférer avec la cognition (asthénie, troubles de l'humeur, anxiété). Les anti-cholinesthérasiques centraux, utilisés dans la maladie d'Alzheimer, sont en cours d'évaluation dans la sclérose en plaques.

Peut-on traiter la fatigue ?

D'après www.lfsep.asso.fr

Les principes essentiels pour que le patient conserve son énergie sont les suivants :
- garder un équilibre entre activité et repos ; il doit garder du temps pour le repos, dans le planning de l'activité journalière, repos veut dire « ne rien faire ». La limite est mince entre l'activité poursuivie jusqu'à la fatigue et son arrêt avant que celle-ci ne survienne. Le repos augmente l'endurance et laisse de la place pour les activités plaisantes ;
- planifier les activités qui doivent être faites dans la journée ou dans la semaine. En faire un schéma. Alterner les tâches lourdes et légères au long de la journée ;
- contrôler le rythme des activités et leur allure avant d'être éreinté. Prendre le temps de se reposer 5 à 10 minutes pendant une activité est une mesure sage ;
- comprendre les priorités, et apprendre à se faire aider lors des tâches que l'on ne peut faire ou finir, du fait de la fatigue.

EN PRATIQUE

On peut compléter les précédents conseils par des suggestions pratiques concernant les tâches quotidiennes des patients à domicile. Ils sont modulés par l'importance et le degré du handicap moteur et de l'autonomie et touchent l'aménagement de la cuisine, la préparation des repas, le nettoyage, le linge, le maintien de la chambre à coucher, le bain, l'habillage, le soin des enfants, le travail de bureau, les travaux du jardin...

Pour chaque problème, il y a une réflexion pour limiter les efforts, avoir des gestes fonctionnels ; si nécessaire, il convient de prendre l'avis de professionnels.

Sandra Vukusic, Christian Confavreux
Service de neurologie A, centre de coordination Edmus et Inserm U433, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, 69677 Lyon-Bron Cedex.
Courriel : sandra.vukusic@chu-lyon.fr

Autres traitements de fond

D'autres médicaments sont utilisés dans la pratique, soit pour des raisons historiques, soit en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés. Ils peuvent également offrir une alternative pour des patients refusant les contraintes et les effets indésirables des immunomodulateurs. Ils n'ont cependant pas fait la démonstration de leur efficacité avec un niveau de preuve suffisant pour obtenir une extension d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication « sclérose en plaques ».

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Le recours à cette classe médicamenteuse expose à une toxicité hématologique et un risque cancérigène qui peuvent limiter leur utilisation dans le temps, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque (tabac) ou des antécédents familiaux de cancer. Il impose donc une surveillance clinique et biologique régulière.

- **L'azathioprine** (Imurel) est, historiquement, le premier traitement étiologique qui a été proposé pour la sclérose en plaques. Il reste encore largement prescrit, à la dose de 2,5 à 3 mg/kg. Des essais thérapeutiques anciens suggèrent qu'il est efficace sur la prévention des poussées, mais pas sur l'évolution du handicap.
- **Le mycophénolate mofétil** (Cellcept), immunosuppresseur récent, s'est progressivement substitué à l'azathioprine dans la prévention du rejet de greffe. Même si aucun essai clinique randomisé n'a à ce jour été réalisé dans la sclérose en plaques, le Cellcept commence à être utilisé par certains, en particulier comme traitement de relais après une immunosuppression intensive par mitoxantrone.
- **Pour le méthotrexate** une seule étude, de petit effectif, a suggéré une efficacité marginale sur l'évolution du handicap dans les formes progressives de la maladie. Il peut être administré par voie orale ou intramusculaire, à des doses variant de 7,5 à 25 mg par semaine.
- **Le cyclophosphamide** (Endoxan) est une alternative à la mitoxantrone dans les formes rapidement évolutives de la maladie, avec un niveau de preuve d'efficacité moindre. Toutefois, des études pilotes récentes suggèrent que l'utilisation de doses plus importantes, entraînant une lymphopénie chronique, serait plus efficace. Ces résultats restent à confirmer.

LES BOLUS MENSUELS DE MÉTHYLPREDNISOLONE

Il ne s'agit pas stricto sensu d'un traitement étiologique. Il n'y a en effet aucune preuve de l'efficacité de la corticothérapie chronique sur l'évolution du handicap à moyen ou long terme. Cependant, il existe, chez certains patients, un effet symptomatique sur la fatigue, la spasticité et la marche, qui permet un bénéfice indéniable et prolongé pendant plusieurs semaines sur la qualité de vie. Des mesures préventives d'accompagnement de la corticothérapie doivent alors être systématiquement proposées pour éviter les complications à long terme, en particulier l'ostéoporose.

LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

Les résultats des quelques essais conduits avec une méthodologie satisfaisante ne sont pas concluants. Certains de ces essais suggèrent une efficacité sur la prévention des poussées, aucun sur l'évolution du handicap persistant. Même si l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses était démontrée, les limites principales à leur utilisation seraient le coût important et la disponibilité à grande échelle de produits dérivés du sang.

Sandra Vukusic, Christian Confavreux
Service de neurologie A, centre de coordination Edmus et Inserm U433, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, 69677 Lyon-Bron Cedex.
Courriel : sandra.vukusic@chu-lyon.fr

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

placebo, multicentrique (États-Unis et Canada) dans laquelle 193 patients recevaient de l'Avonex 30 µg par voie intramusculaire une fois par semaine et 190 patients un placebo. Les 383 patients de l'étude avaient eu dans le mois précédant la randomisation un épisode neurologique isolé de localisation médullaire, cérébelleuse ou du tronc cérébral, ou un épisode de neuropathie optique inflammatoire, et avaient au moins 2 lésions de 3 mm ou plus sur l'IRM. Le critère de jugement principal était la proportion de patients développant une sclérose en plaques cliniquement définie par la survenue d'une seconde poussée, durant les trois ans de suivi : le risque relatif (RR) de développer une sclérose en plaques cliniquement définie était diminué de 44 % dans le groupe Avonex (RR : 0,56 [IC à 95 % : 0,38-0,81] ; $p < 0{,}002$). Parallèlement, en Europe, l'étude ETOMS[15] évaluait, en aveugle *versus* placebo, l'impact du Rebif 22 µg en sous-cutané une fois par semaine dans la même indication, sur une période de deux ans (157 patients traités *vs* 155 patients recevant un placebo) : le risque relatif de développer une sclérose en plaques cliniquement définie à deux ans était diminué de 39 % dans le groupe Rebif (RR : 0,61 [IC à 95 % : 0,37-0,99] ; $p < 0{,}045$). Enfin, les résultats à deux ans de l'étude BENEFIT[16] viennent d'être communiqués, mais ils ne sont pas encore publiés : chez 292 patients traités par Betaferon 8 MUI en sous-cutané tous les deux jours *versus* 176 patients recevant un placebo, le risque relatif de développer une sclérose en plaques cliniquement définie était diminué de 50 %. Une demande d'extension d'AMM est en cours pour l'indication du Betaferon au décours d'une première poussée de sclérose en plaques.

L'interféron bêta dans les formes secondairement progressives

Betaferon et Rebif sont autorisés dans les formes secondairement progressives de la sclérose en plaques lorsqu'il persiste des poussées, témoins de la composante inflamma-

toire de la maladie. En effet, une étude européenne comparant 360 patients traités par Betaferon et 358 patients recevant un placebo pendant trois ans[17] a montré que le pourcentage de patients aggravés de 1 point EDSS ou plus était réduit de 21,7 % dans le groupe et que le risque relatif d'avoir une aggravation dans les trois ans suivant le début du traitement était diminué de 35 %. Par ailleurs, la fréquence des poussées était réduite de 31 %. Mais une étude nord-américaine,[18] dont le déroulement et les objectifs étaient très similaires, ne montrait aucun effet du Betaferon. La discordance entre ces 2 études était probablement liée au fait que les patients de l'étude européenne[17] étaient plus jeunes, avaient une maladie moins ancienne et plus active tant sur un plan clinique qu'IRM avant l'inclusion. Dans SPECTRIMS[19] il n'était observé aucun effet sur le pourcentage de patients aggravés à trois ans (critère principal) comparé entre 3 groupes (204 patients traités par Rebif 44 µg, 209 par Rebif 22 µg, et 205 par un placebo), sauf dans le sous-groupe qui avait eu au moins une poussée dans les deux ans précédant l'inclusion.

Les effets indésirables des immunomodulateurs

Tous les immunomodulateurs injectés par voie sous-cutanée s'accompagnent souvent de traces aux sites d'injection (rougeurs, indurations, ecchymoses, rarement nécrose) et parfois de douleurs.

Les interférons bêta sont très souvent responsables d'un syndrome pseudogrippal (frissons, courbatures, céphalées et fièvre dans les heures suivant l'injection) pendant les trois premiers mois du traitement, justifiant la prise systématique de paracétamol. Rarement, des cas de dépression sévère avec risque suicidaire ont été rapportés. Enfin, la possibilité d'une cytolyse hépatique et d'une leucopénie impose de surveiller le dosage des transaminases et l'hémogramme tous les mois pendant trois mois, puis tous les trois à six mois ultérieurement.

L'acétate de glatiramère peut être responsable de rares réactions allergiques et, exceptionnellement, d'une sensation d'oppression thoracique qui peut être très désagréable dans les minutes suivant l'injection.

IMMUNOSUPPRESSEURS

La mitoxantrone est le seul immunosuppresseur autorisé dans le traitement de la sclérose en plaques.

Mécanisme d'action de la mitoxantrone

La mitoxantrone est un agent synthétique, découvert en 1978, appartenant à la famille des anthracènediones dont la structure est proche de celle des anthracyclines. Elle a été initialement prescrite en cancérologie en raison de ses propriétés cytotoxiques (leucémie aiguë myéloblastique, lymphome, cancer de la prostate, du sein, des ovaires). Elle exerce un effet immunosuppresseur, en particulier sur les lymphocytes B, mais aussi sur les lymphocytes T et les macrophages, grâce à ses propriétés cytotoxiques en s'intercalant avec l'ADN et l'ARN ce qui entraîne la formation de croisements interbrins et intrabrins ou de scissions, et en inhibant la topo-isomérase II, ce qui altère la réparation de l'ADN et favorise l'apoptose. Elle exerce également un effet immunomodulateur en diminuant la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires (*tumour necrosis factor* alpha, interleukine 2, interféron gamma).

• Les études pivot

– Étude MIMS (randomisée, contrôlée contre placebo, en aveugle, phase III)

Cette étude[20] comparait 63 patients recevant 12 mg/m² de mitoxantrone, 66 patients recevant 5 mg/m² de mitoxantrone, et 65 patients recevant un placebo tous les trois mois pendant 24 mois (tableau 2). La moitié des patients avaient une forme rémittente de sclérose en plaques caractérisée par des poussées responsables d'une majoration du handicap et l'autre moitié avaient une forme secondairement progressive. Les 194 patients de l'étude avaient un état aggravé de 1 point EDSS ou plus au cours des 18 mois précédant l'inclusion (+ 1,56 point en moyenne), étaient ambulatoires avec un EDSS compris entre 3 et 6 (4,6 en moyenne) et n'avaient jamais reçu de traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur. Ils avaient eu 1,33 poussée en moyenne au cours des 12 mois précédant l'inclusion. Le critère de jugement principal était la combinaison de 5 critères cliniques : la variation du score EDSS, de l'index d'ambulation, du sta-

Le traitement des poussées

Selon les recommandations de la conférence de consensus,[1] la plupart des neurologues traitent les poussées de sclérose en plaques par méthylprednisolone en perfusions à la dose de 500 mg à 1 g/j, pendant trois à cinq jours. Il a en effet été montré que cette attitude permettait d'accélérer la récupération des symptômes. Le recours à un relais par voie orale n'est pas systématique, car son intérêt reste débattu. La prednisone par voie orale à dose usuelle n'entraîne aucun impact sur la récupération des poussées, et une tendance à favoriser les récidives a même été suggérée.

Les perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 g sont souvent administrées en milieu hospitalier, mais leur utilisation à domicile a été mise en place dans certaines régions, dans le cadre des réseaux de soins dédiés à la prise en charge des malades atteints de sclérose en plaques.

1. **Brochet B.** Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. Rev Neurol 2001;157:988-95.

tut neurologique standardisé au cours des 24 mois de l'étude, le nombre de poussées traitées par corticoïdes, et le délai de survenue de la première poussée après traitement. Un effet bénéfique était mis en évidence sur le critère principal dans le groupe mitoxantrone par rapport au groupe placebo au terme de 24 mois d'observation ($p < 0,0001$ en analyse multivariée), chacune des 5 variables mesurées étant individuellement significative. Le pourcentage de patients aggravés de 1 point EDSS ou plus (confirmé à 3 mois) était de 8,3 % dans le groupe mitoxantrone versus 22 % dans le groupe placebo ($p < 0,04$). Le TAP était réduit de 63 % à un an et 68 % à deux ans dans le groupe mitoxantrone ($p < 0,0001$ *vs* placebo) qui comptait 57 % de patients indemnes de nouvelle poussée au cours des deux années de l'étude (*vs* 36 % dans le groupe placebo ; $p < 0,021$).

Les données IRM sur un sous-groupe de 110 patients ont conforté ces données cliniques positives.

– Étude franco-britannique (randomisée, contrôlée, phase II)

Cette étude[21] comparait 21 patients recevant 20 mg de mitoxantrone et 1 g de méthylprednisolone à 21 patients recevant 1 g de méthylprednisolone en perfusions intraveineuses mensuelles pendant six mois, dont les critères d'inclusion étaient ceux d'une sclérose en plaques très active : survenue de 2 poussées ou plus laissant des séquelles, ou aggravation de 2 points ou plus sur l'échelle EDSS dans les 12 mois précédant le traitement, et présence d'une ou de plusieurs lésions prenant le gadolinium sur l'IRM précédant le début du traitement.

Les 42 patients avaient eu, en moyenne, 2,75 poussées au cours des 12 mois précédents et avaient un score EDSS moyen de 4,5 au moment de l'inclusion (tableau 2). Parmi eux, 32 avaient une sclérose en plaques rémittente et 10 une sclérose en plaques secondairement progressive. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une ou plusieurs nouvelles lésions prenant le contraste sur les IRM mensuelles lues en aveugle. Les résultats étaient positifs, puisqu'une différence significative apparaissait dès le deuxième mois et qu'à six mois de suivi le pourcentage de patients ayant une ou plusieurs prises de contraste était réduit de 86 % (9,5 % des patients dans le groupe mitoxantrone *vs* 69,7 % dans le groupe méthylprednisolone ; $p < 0,001$). Par ailleurs, le nombre total de lésions prenant le contraste et le nombre de nouvelles lésions en T2 étaient significativement diminués de 80 % dans le groupe mitoxantrone ($p < 0,001$ et $p < 0,05$ à six mois). Un impact clinique franc était également observé, puisque le pourcentage de patients aggravés de 1 point EDSS ou plus au terme des six mois était réduit de 83 % (4,8 % dans le groupe mitoxantrone *vs* 28,6 % dans le groupe méthylprednisolone ; $p < 0,01$), que le taux de poussée était réduit de 76 % (0,7 dans le groupe mitoxantrone *vs* 3,0 dans le groupe méthylprednisolone ; $p < 0,01$) et que le pourcentage de patients indemnes de nouvelle poussée était de 66 % dans le groupe mitoxantrone *versus* 33 % dans le groupe méthylprednisolone.

Termes de l'AMM

La mitoxantrone a été approuvée par la *Food and Drug Administration* en octobre 2000 puis dans plusieurs pays européens en 2002, en cures trimestrielles (12 mg/m²), dans les formes sévères rémittentes, secondairement progressives et rémittentes progressives de sclérose en plaques suivant les données de l'étude MIMS.

En France, l'Afssaps a approuvé l'utilisation de la mitoxantrone en octobre 2003 (Elsep), en induction mensuelle pendant six mois (12 mg/m²), dans les formes agressives de sclérose en plaques définies sur des critères cliniques et d'IRM : survenue de 2 poussées ou plus laissant des séquelles ou aggravation de 2 points ou plus sur l'échelle EDSS dans les 12 mois précédant le traitement, et présence d'une ou de plusieurs lésions prenant le gadolinium dans les trois mois précédant le début du traitement.

Tolérance

L'utilisation de la mitoxantrone est limitée par sa potentielle toxicité cardiaque et hématologique, la dose cumulée maximale autorisée étant de 140 mg/m² en Europe ou aux États-Unis, et de 72 mg/m² en France. Si des cas sporadiques d'insuffisance cardiaque et de leucémie aiguë ont été rapportés, leur fréquence ne peut être correctement estimée qu'au sein de cohortes de patients bien individualisées et faisant l'objet d'un suivi prospectif. Pour le risque d'insuffisance cardiaque, on peut retenir deux cas rapportés au sein d'une cohorte de 1 378 patients[22] et un cas au sein de la cohorte française de 802 patients suivis annuellement pendant en moyenne cinq ans,[23] dans laquelle par ailleurs 35 patients (4,4 %) avaient eu une baisse asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche au-dessous de 50 % (20 sur 35 de façon transitoire). Plusieurs cas sporadiques de leucémie aiguë induite par la mitoxantrone ont été publiés, mais au sein de la cohorte française des 802 patients[23] deux cas ont été observés 20 et 22 mois après la première cure de mitoxantrone, un patient étant décédé, le second étant en rémission complète depuis trois ans. Prenant en compte les données publiées sur de larges cohortes, le risque de leucémie aiguë induit par la mitoxantrone en monothérapie dans la sclérose en plaques peut être estimé entre 1 et 2 cas pour 1 000 patients traités.[24] Il est plus faible que le taux moyen observé en oncologie lorsque la mitoxantrone est associée à d'autres chimiothérapies ou à une radiothérapie.[25] L'action immunosuppressive de la mitoxantrone peut s'accompagner d'une leuconeutropénie dont le nadir survient dix jours après la perfusion, justifiant de réaliser alors de façon systématique un hémogramme au résultat duquel la dose de la cure suivante est adaptée, et de traiter par antibiothérapie adaptée toute infection identifiée. Il

POUR LA PRATIQUE

- Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont conduit les autorités de santé à reconnaître l'efficacité de deux classes de médicaments et à préciser leur indication dans le traitement de la sclérose en plaques.
  - les immunomodulateurs : les interférons bêta (1a et 1b) et l'acétate de glatiramère sont proposés dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, ou après un premier événement chez les patients à risque précoce d'une seconde poussée sur des critères cliniques et IRM. Ils sont utilisés sur des périodes longues et ont une bonne tolérance sur le long terme.
  - la mitoxantrone qui en perfusion intraveineuse mensuelle est réservée aux formes agressives de la maladie. Sa toxicité impose une prescription limitée et une surveillance cardiaque et hématologique rigoureuse.
- L'impact à long terme sur l'accumulation des handicaps n'est pas encore clairement établi.

est important de signaler par ailleurs le risque d'aménorrhée : dans la cohorte française de 802 patients,[23] parmi les 448 femmes en âge de procréer, 48 (10,7 %) ont eu une aménorrhée persistant plus de six mois après la dernière cure de mitoxantrone, le risque étant plus élevé au-delà de 35 ans (14 %) qu'avant 35 ans (6,7 %). Enfin, moins de la moitié des patients se plaignent de nausées au moment de la perfusion de mitoxantrone et d'une alopécie transitoire de grade I. Les complications potentielles de la mitoxantrone justifient pleinement la surveillance recommandée par l'Afsapps : hémogramme trimestriel et échocardiographie annuelle pendant les cinq ans qui suivent le traitement. Son usage est réservé aux services de neurologie en milieu hospitalier, et fait l'objet d'une surveillance post-marketing contraignante.

CONCLUSION

Les immunomodulateurs ont un impact partiel et les immunosuppresseurs un impact franc (au prix d'une potentielle toxicité) sur l'évolution de la sclérose en plaques. Il est important de rechercher chez les patients des arguments en faveur de l'existence d'un processus inflammatoire qui justifie d'autant plus leur prescription. Le concept d'un traitement précoce, avant l'accumulation d'un handicap irréversible, repose sur quelques résultats qui demandent à être confirmés dans les années à venir. ■

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

SUMMARY Disease modifying therapy drugs approved in multiple sclerosis

For the last 10 years, three disease-modifying-therapy drugs have been approved by the French health authorities for the treatment of relapsing-remitting MS: two of them are immunomodulatory agents (interferon beta 1a or 1b and glatiramer acetate), administered by subcutaneous or intramuscular injections at different time points, reducing by about 30% the risk of relapses. The third drug approved is an immunosuppressive agent, mitoxantrone, administered intravenously at a dose of 12 mg/m^2 per month up to a maximum cumulative dose of 72 mg/m^2, used as a second line therapy in rapidly worsening relapsing MS non responder to immunomodulatory agents. The impact of such medications in MS patients with gradual progression of disability has not yet been established either in secondary or primary progressive MS.

Rev Prat 2006 ; 56: 1336-1346

RÉSUMÉ Les traitements actuels dans la sclérose en plaques

Trois types de traitements spécifiques agissant directement sur le processus inflammatoire en cause dans cette maladie ont été approuvés par les autorités françaises de santé au cours des 10 dernières années dans la forme rémittente de sclérose en plaques : l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère, médicaments de première ligne, sont classés parmi les immunomodulateurs ; ils ont un impact partiel sur le contrôle du processus inflammatoire réduisant d'environ 30 % le risque de survenue de poussée et, à court terme, la progression des handicaps. Ces médicaments s'administrent par voie parentérale (sous-cutanée ou intramusculaire). Leur tolérance à long terme semble satisfaisante. Leur impact à long terme est encore insuffisamment établi, notamment leur influence sur le risque de passage à une forme secondairement progressive. Ces médicaments n'ont pas d'efficacité clairement démontrée lorsque la maladie évolue sur un mode lentement progressif, qu'il s'agisse de la forme secondairement progressive ou de la forme d'emblée progressive. Pour l'interféron bêta, le bénéfice sur le processus inflammatoire semble plus marqué lorsque sa prescription est précoce au décours du premier événement, amenant à autoriser sa prescription à un stade précoce de l'expression clinique de la maladie sur des critères cliniques et d'IRM. Un immunosuppresseur, la mitoxantrone, médicament de seconde ligne, est autorisé dans les formes agressives de sclérose en plaques lorsque le processus inflammatoire est mal contrôlé par les immunomodulateurs, exposant aux risques d'accumulation rapide de handicaps. Il s'administre en perfusion intraveineuse mensuelle à la dose de 12 mg/m^2. Sa toxicité, notamment cardiaque, limite la dose cumulée à 72 mg/m^2 et impose une surveillance rigoureuse dans les 5 années qui suivent sa prescription.

RÉFÉRENCES

1. **Dhib-Jalbut S.** Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology 2002;58:S3-9.
2. **Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, et al.** Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology 2001;56:702-8.
3. **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.** Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993;43:655-61.
4. **Paty DW, Li DKB. The UBC MS/MRI Study Group.** Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II MRI analysis results of a multicenter, randomised, double blind, placebo controlled trial. Neurology 1993;43:662-7.
5. **Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al.** Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-94.
6. **The PRIMS Study Group.** Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1498-504.
7. **The PRISMS Study Group.** PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. Neurology 2001;56:1628-36.
8. **Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al.** A randomised, double blind, dose comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. Neurology 2002;59:1507-17.
9. **Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al.** Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. Neurology 2002;59:1496-506.
10. **Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al.** Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002;359:1453-60.
11. **Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al.** Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995;45:1268-76.
12. **Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, and European/Canadian multicenter,** double blind, randomised, placebo-controlled study of the effect of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;49:290-7.
13. **McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines of the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-7.
14. **Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al.** Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:898-904.
15. **Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al.** Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001;357:1576-82.
16. **Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al.** Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): clinical results. Mult Scler 2005(abstract 50).
17. **European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS**. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491-7.
18. **Goodkin DE, North American Study Group.** Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. Neurology 2000;54:2352.
19. **SPECTRIMS Study Group, Hughes RAC.** Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. Neurology 2001;56:1496-504.
20. **Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al.,** for the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002;360:2018-25.
21. **Edan G, Miller D, Clanet M, et al.** Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997;62:112-8.
22. **Ghalie RG, Edan G, Laurent M, et al.** Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. Neurology 2002;59:909-13.
23. **Le Page E, for the French Mitoxantrone Safety Study Group.** Safety profile of mitoxantrone in a cohort of 802 multiple sclerosis patients. 20st Congress of the European Committee for Treatment and Research in multiple sclerosis. Mult Scler 2004;4:387.
24. **Edan G, Morrissey SP, Hartung HP.** Use of mitoxantrone to treat multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. Multiple Sclerosis Therapeutics, 2nd edition. London: Martin Dunitz, 2003:403-27.
25. **Ghalie RG, Mauch E, Edan G, et al.** A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. Mult Scler 2002;8:441-5.

Erratum

Dans la monographie *Détresses vitales II*, dans l'article *Les défaillances circulatoires* Charron C, Belliard G, Vieillard-Baron A. (Rev Prat 2006;56: 841-8), une erreur s'est glissée p. 843. Dans le cinquième item de l'encadré **Pour la pratique**, il fallait lire : « **En dehors des pathologies coronaires, un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 g/dL apparaît suffisant pour le transport de l'oxygène**. »